

University of Groningen

Midgut carcinoids; surgical aspects, biogenic amines and vascular effects

Vries, Harry de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vries, H. D. (2006). *Midgut carcinoids; surgical aspects, biogenic amines and vascular effects*. Eburon.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Doel van dit proefschrift is inzicht verkrijgen in de chirurgische aspecten van de behandeling van patiënten met een carcinoïd, de rol van de door de tumor geproduceerde biogene amines en hun vasculaire effecten.

Het overzichtsartikel in hoofdstuk 1 omvat de diagnostische, chirurgische en medische aspecten van het carcinoïd met nadruk op de chirurgische en peri-operatieve aspecten. Midgut carcinoïden zijn zeldzame neuro-endocriene tumoren die zich meestal pas klinisch manifesteren nadat ze gemetastaseerd zijn naar de lever. De behandeling van carcinoïdmetastasen kan gericht zijn op curatie maar is meestal gericht op palliatie. De tumor groeit vaak relatief langzaam. Naast de effecten van de amines, zoals serotonine, die door de tumor worden geproduceerd, resulterend in het carcinoïdsyndroom, kunnen patiënten hinder ondervinden van de massawerking van de tumor. Systemische behandeling met octreotide of interferon-alpha kan de klachten veroorzaakt door de biogene amines verlichten maar heeft meestal weinig effect op de tumorgroei. Door octreotide gebruik rond operaties werden de chirurgische interventies veiliger. Behandeling gericht op het verkleinen van de levermetastasen en de daaraan gerelateerde vermindering van de productie van bioactieve amines kan vaak goede palliatie bewerkstelligen. In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe cytoreductie bereikt kan worden door een partiële leverresectie, ligatie van de arterie hepatica, chemoembolisatie, cryochirurgie, "radio frequency ablation", bestraling met radioactief octreotide of zelfs levertransplantatie.

De toegenomen effectiviteit van de medische behandeling van carcinoïdmetastasen heeft geleid tot een langere overleving waardoor de kans op een complicatie waarvoor een chirurgische interventie noodzakelijk is, toeneemt. In hoofdstuk 2 wordt het onderzoek beschreven waarin de indicaties voor de chirurgische interventie, bloedverlies, diverse hemodynamische parameters en complicaties tijdens operaties van gemetastaseerde carcinoïdpatiënten worden geanalyseerd. Dit retrospectieve onderzoek betrof patiënten met een naar het abdomen gemetastaseerd carcinoïd die geopereerd werden in de periode 1983 – 1998. Er werden 67 operaties in 46 patiënten bestudeerd. Indicaties voor operatie waren: resectie van de primaire tumor in 14 (21%), dunne darm obstructie in 28 (42%), chirurgische complicaties in 9 (13%) en angine abdominale in 5 (7%) patiënten. Zevenentwintig (58%) patiënten werden twee-

maal geopereerd, 10 patiënten driemaal, 3 patiënten viermaal en 2 patiënten werden vijfmaal. Bij de helft van de operaties trad tijdens de ingreep meer dan 1 liter bloedverlies op. Bij geen van de patiënten ontstond tijdens de ingreep een carcinoïdcrisis. Achtenveertig operaties werden uitgevoerd onder perioperatieve octreotide en 19 onder ketanserin profylaxe. Patiënten met een periduraal katheter (n=19) ondervonden tijdens de operatie een daling van de 'mean arterial pressure' die tweemaal zo groot was als bij patiënten zonder peridurale anesthesie ($p < 0,00001$). De helft van de operaties ging gepaard met peri-operatieve complicaties die bij drie patiënten fataal bleken. Vooral postoperatieve entero-cutane fistels bleken therapieresistent en markeerden het eindstadium van de ziekte. De concentratie van serotonine in bloedplaatjes correleerde met operatief bloedverlies maar de 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA) excretie in de urine niet. De chirurgische behandeling van een gemetastaseerd carcinoïd gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit.

Carcinoïden staan bekend om de productie van diverse bioactieve amines naast het bekende serotonine. Catecholamines zoals adrenaline, noradrenaline en dopamine dragen mogelijk ook bij aan de ontwikkeling van een carcinoïdcrisis tijdens operatie. Daarom werd onderzoek verricht, in hoofdstuk 3 beschreven, naar het tijdsverloop van de catechol-amine productie in patiënten met een gemetastaseerd carcinoïd. Zestien gemetastaseerde (midgut) carcinoïdpatiënten en zeven patiënten die een pancreasoperatie ondergingen, werden onderzocht. Alle carcinoïd patiënten en "controles" kregen profylactisch octreotide voor, tijdens en na de operatie. Perioperatief werd bloed en urine verzameld. Tijdens geregistreerde manipulaties van de tumor in elf patiënten, werd in vijf patiënten een verlaging van de gemiddelde arteriële bloeddruk gezien van 25%. De zes andere patiënten bleven hemodynamisch stabiel. Er werden geen verhoogde plasma catecholamines gevonden bij de carcinoïdpatiënten. De 24 uren excretie in urine van adrenaline, dopamine en serotonine bij carcinoïd patiënten was evenwel fors verhoogd, respectievelijk 20 maal ($p < 0,007$), 15 maal ($p < 0,001$) en 80 maal ($p < 0,001$) vergeleken met controle patiënten.

De operatie veroorzaakt een sterke toename van de urine excretie van catecholamine (metabolieten) hetgeen inhoudt dat er perioperatief intermitterend verhoogde plasmawaarden moeten hebben bestaan.

Chromogranine A (CgA) is een sensitieve serummarker voor endocriene tumoren die echter minder specifiek is voor subtypen zoals bijvoorbeeld de carcinoïdtumoren. In hoofdstuk 4 wordt het nut van serum CgA, serotonine in bloedplaatjes en urine 5-HIAA excretie voor de diagnostiek. Zestig carcinoïdpatiënten en 12 patiënten met een eilandjesceltumor van de pancreas werden geanalyseerd. De hoogte van de serum CgA concentraties was vergelijkbaar tussen beide patiëntengroepen en de CgA waarden waren, zoals te verwachten, aanzienlijk hoger dan in de controlegroep (carcinoïd 15x hoger, eilandjesceltumoren 10x hoger dan de controlegroep). Carcinoïdpatiënten hadden hogere plaatjes serotonine, urine serotonine en urine 5-HIAA concentraties dan patiënten met een eilandjesceltumor. In beide tumortypes was de sensitiviteit van urine 5-HIAA en urine serotonine lager dan die van CgA. Met name voor de diagnose van een eilandjesceltumor is CgA dus van grotere waarde dan de overige parameters.

Het carcinoïd kan gepaard gaan met vasculaire elastose, intrekking/schrompeling en afknikken van het mesenterium van de dunne darm en/of massa effecten van de tumor op de nabijgelegen vaatstreng resulterend in ischemie en intermitterende obstructie. In hoofdstuk 5 worden 36 patiënten beschreven met een carcinoïd syndroom met uitgebreide locale tumorgroei en/of levermetastasen. Van deze patiënten hadden 6 last van buikpijn aanvallen en incomplete ileus die verbeterden na een operatie. De vasculaire origine van de klachten werd duidelijk na afname van de klachten na sublinguaal nitroglycerine in twee en angiografisch bewezen ischemie in twee andere patiënten. Histopathologisch onderzoek toonde vasculaire elastose in drie en ischemische darmveranderingen in drie andere patiënten. Resectie van het ischemische darmdeel gaf vermindering van de klachten.

Vasculaire elastose van het mesenterium bij carcinoïdpatiënten bestaat uit elastose en fibrose van de media en adventitia met vernauwing van het lumen die kan resulteren in darmischemie. Het is minder duidelijk of er ook vaatschade elders in het lichaam optreedt. Het doel van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 6a was het bepalen van de dynamische en structurele vaatveranderingen van de extra-mesenterische vaten van carcinoïdpatiënten vergeleken met gezonde proefpersonen. Zestien carcinoïdpatiënten met een verhoogd plaatjes serotonine en 21 gezonde voor leeftijd en geslacht gepaarde vrijwilligers werden getest. Er werden

metingen verricht van het intima-media complex van de arteria carotis communis om vroege atherosclerose op te sporen en flow gemedieerde dilatatie van de arteria brachialis bepaald om de endotheelfunctie te meten. Tevens werd de baroreceptor reflex gevoeligheid gemeten met behulp van de Finapres®. Dit is een niet invasieve methode die gebruik maakt van een vingermanschet voor het meten van de bloeddruk in combinatie met hartfrequentie en intervalmetingen tussen hartslagen. Er werden geen verschillen aangetoond in het intima media complex en de doorstromingsafhankelijke vaatverwijding tussen de twee groepen. Dit suggereert dat er geen veranderingen in de structuur en dynamiek van de arterie brachialis en carotis communis in de patiëntengroep aanwezig zijn. De baroreceptor reflex gevoeligheid echter was aanzienlijk lager in de carcinoïdgroep ($1,5 \pm 0,3$ msec/mmHg) dan de controlegroep ($2,1 \pm 0,5$, $p < 0,0001$). De mate van deze verlaging is mogelijk een maat voor het toegenomen risico op cardiovasculaire complicaties.

De vaaddynamiek in gemetastaseerde carcinoïdpatiënten kan ernstig verstoord zijn. Een bekend symptoom is de hemodynamische instabiliteit als onderdeel van een carcinoïdcrisis die gekenmerkt wordt door zowel hypotensie als hypertensie. Tot op heden zijn er geen farmacologische studies verricht op geïsoleerde stukjes slagader van carcinoïdpatiënten. In hoofdstuk 6b wordt gekeken naar de functionele veranderingen in de vaatwand van een carcinoïdpatiënt, die langdurig blootgesteld is aan hoge concentraties serotonine in bloed. Hiertoe werd het effect van serotonine op vaatringetjes getest al dan niet blokkade van pre- en postsynaptische serotonine receptoren. Tevens werd de rol van prostaglandines bestudeerd. Bij een patiënt met een gemetastaseerd carcinoïd werd een onderbeenamputatie verricht vanwege ernstige ischemie van het onderbeen met necrose van beide voeten. Vaatringetjes van de uitgeprepareerde arterie poplitea werden geïncubeerd met oplopende concentraties serotonine. Registratie van vaatcontracties werd uitgevoerd in de aanwezigheid van pre- en postsynaptische serotonine blokkeerders (ondansetron, ketanserin en indomethacine). Dezelfde proeven werden verricht met vaatringetjes van een controlepatiënt. Deze patiënt onderging een posttraumatische bovenbeenamputatie. De contracties in de carcinoïd vaatringetjes bleken voornamelijk gemedieerd door de serotonine (5-HT)_{2A} receptor terwijl in de controleringetjes naast de 5-HT _{2A} receptor ook andere receptoren betrokken waren bij de contracties. In de controleringetjes bleek na blokkade van de 5-HT _{2A} receptor de contractie

toch te kunnen plaatsvinden. Dit gebeurt vermoedelijk via de 5-HT_{3A} receptor door activatie van contractiele prostaglandines. Dit “compensatie mechanisme” via een pre-synaptische activatie leek afwezig in de carcinoïd vaatringetjes. Geconcludeerd wordt daarom dat het verschil tussen carcinoïd vaatringetjes en controleringetjes gekenschetst kan worden door het verlies van de pre-synaptische vasomotore serotonine controle.

Het bereiken van voldoende tumorreductie kan in sommige patiënten de kans op een resectie van een tumor vergroten zodat een in opzet curatieve ingreep mogelijk wordt. In hoofdstuk 7A beschrijven wij vergelijkbare bevindingen als in het artikel van Cheng et al “Failure to confirm major objective anti-tumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma” in *Cancer* 1999;86:944-8. Cheng et al reageert hierin op een artikel van Moertel et al. (*N Engl J Med* 1992;326:519-23). Moertel rapporteerde een goede tumorrespons kans op een combinatie van streptozocine-doxorubicine met tumor regressie in 69% van de patiënten en een mediane tijd tot progressie van 20 maanden. De resultaten verkregen in dit artikel boden potentieel de mogelijkheid door cytoreductie de kans op een curatieve resectie te vergroten. Cheng et al waren echter niet in staat de resultaten van Moertel met deze behandeling te reproduceren. In ons eigen instituut had slecht één van de zes patiënten behandeld met streptozocine en doxorubicine een partiële tumorrespons. Drie patiënten hadden stabiele ziekte en twee waren progressief onder deze behandeling. Op basis van onze gegevens en die van Cheng et al concluderen wij eveneens dat patiënten met een eilandjescelcarcinoom die worden behandeld met de combinatie streptocozine-doxorubine slechts een kleine kans hebben op een dusdanige tumorrespons dat uiteindelijk een curatieve resectie mogelijk wordt.

In hoofdstuk 7b wordt een patiënt gepresenteerd die multidisciplinair behandeld werd voor een gemetastaseerd carcinoïd. Het merendeel van de patiënten met een gemetastaseerd carcinoïd kan niet curatief geopereerd worden. Een klein aantal geselecteerde patiënten kan echter door een combinatiebehandeling toch gecureerd worden. Wij beschrijven een 39-jarige patiënt met een carcinoïdmetastase in een leverkwab die om chirurgisch technische redenen niet resectabel was. Tijdens de eerste ingreep werd de primaire tumor verwijderd die was gelokaliseerd in een

Meckel's divertikel. Vanwege het invaliderende carcinoïdsyndroom werd patiënt behandeld met subcutane injecties interferon-alpha. Er volgde een biochemische respons. Drie jaar later toonde de CT scan een reductie van de omvang van de levermetastase zonder aanwijzingen voor intra-abdominale lokalisaties. Er werd vervolgens een hemihepatectomie verricht nadat chirurgische exploratie van het abdomen geen verdere tumordeposities toonde. De biochemische parameters normaliseerden hierna. Nu, na 15 jaar follow up, zijn er nog steeds geen aanwijzingen voor een tumor recidief.

De behandeling van een carcinoïdpatiënt is een multidisciplinaire behandeling. Zoals beschreven in deze casus, kan de samenwerking tussen de diverse disciplines in geselecteerde patiënten leiden tot een curatieve behandeling. Indien curatie niet mogelijk is, zal in het algemeen deze multidisciplinaire behandeling leiden tot betere palliatie en mogelijk overlevingswinst.

Door betere overleving van gemetastaseerde carcinoïdpatiënten zal vaker, later in het beloop, chirurgische interventie nodig zijn.

Midgut carcinoïden met levermetastasen kennen een verhoogde productie van catecholamines. In dit proefschrift wordt beschreven dat deze blijvend hoge concentraties circulerende catecholamines vasomotore gevolgen kunnen hebben zoals een verminderde gevoeligheid van de vaatwand voor serotonine en een verlaagde baroreflex sensitiviteit. Het is waarschijnlijk dat deze verstoring van vasomotore dynamiek bijdraagt aan de hemodynamische instabiliteit als onderdeel van een carcinoïdcrisis. Door de bescherming van de patiënt met de medicijnen ketanserin en vooral octreotide is de dreiging van een zo gevreesde carcinoïdcrisis geen contra-indicatie meer voor operatie. In vitro lijkt ketanserin haar effect te hebben via inhibitie van de contractiele respons van glad spierweefsel in de vaatwand van arteriën. De complexe problematiek die zich voor kan doen bij patiënten met een gemetastaseerd carcinoïd, maakt behandeling van deze patiënten in, of in overleg met, een centrum met veel ervaring gewenst.